

MESA: Tuberculosis multidrogoresistente

Moderadores: **Fernando Alcaide.** *Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
Joan Ruiz-Manzano. *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Novedades en el diagnóstico y el tratamiento de la TB-MDR

José A. Caminero

Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas. Unidad MDR-TB. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión).

Correspondencia:

Jose A. Caminero

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

En los últimos 20 años la tuberculosis (TB) con resistencia a fármacos (TB-DR) se ha convertido en una gran amenaza y un reto para la salud pública mundial¹, sobre todo ahora que se acepta su situación epidémica a nivel mundial al reconocerse que más de la mitad de los casos de TB-MDR (TB con Multi-Drogo-Resistencia, que supone resistencia, al menos, a isoniacida –H- y rifampicina –R-) se producen en pacientes que previamente no han recibido tratamiento para la TB¹. Para intentar controlar esta epidemia es necesario, al igual que pasa con la TB, el realizar una detección precoz de los casos y tratar de conseguir su curación.

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas. La clínica y la radiología de la TB-DR son indistinguibles de la TB con sensibilidad a fármacos, por lo que son predictores muy poco específicos de TB-DR. Por lo tanto, el diagnóstico de la TB-DR debe ser siempre microbiológico y/o génico². En la actualidad, en nuestro país, a todo paciente afecto de TB habría que realizarle estudio de sensibilidad a fármacos. Lo recomendado sería realizar estos estudios de sensibilidad a H+R y si el resultado demuestra resistencia a R, se deberían hacer también a la fluoroquinolona (FQ) y al fármaco inyectable de segunda línea (FISL) que se vaya a utilizar en el tratamiento de rescate² (levofloxacina –Lfx-/moxifloxacina –Mfx- y amikacina –Ak-/capreomicina –Cm- en el caso de España). La falibilidad clínica del resultado de un test de sensibilidad convencional a todos estos fármacos es muy buena y, por lo tanto, puede orientar mucho en la pauta de tratamiento a recomendar. Por el contrario, la credibilidad clínica de un test de sensibilidad al resto de los fármacos es muy inferior y, por lo tanto, que no se aconseja testarlos de rutina².

Las pruebas de sensibilidad pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras precisan micobacterias en fase de crecimiento activo en los medios de cultivo, por lo que los resultados se demoran un mínimo de 2-3 semanas si se utilizan medios líquidos, y hasta 4-8 semanas en el caso de los medios sólidos². Puede ser un tiempo excesivo en la decisión del tratamiento ideal que debe recibir el enfermo. Sin embargo, las pruebas moleculares permiten disponer de resultados en 24-48 horas, al detectar por técnicas de amplificación genética, mutaciones en los genes que codifican la resistencia a fármacos anti-TB. De entre estas técnicas es necesario resaltar el Xpert MTB/RIF (Cepheid) que, además de ser mucho más sensible que la baciloscopia (aporte importante en la detección precoz, pues puede dar positivo hasta en el 70-90% de los casos con baciloscopia negativa y cultivo positivo), puede detectar resistencia a la rifampicina en un plazo de 2 horas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%³. Y también el Genotype MDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (LPA, por sus siglas en inglés *Line Probe Assay*), con el que se pueden detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a isoniacida (*katG* e *inhA*) y rifampicina (*rpoB*) en un plazo de 48 horas⁴. Además, ambas técnicas moleculares pueden realizarse en muestra directa, sin que sea necesario esperar al crecimiento en el cultivo. También parecen muy prometedores los resultados logrados con otra versión de LPA, el denominado Genotype MDRsl (Hain), que permite detectar resistencia a las FQs y a los FISL⁵, con una muy elevada credibilidad.

Con respecto al tratamiento de la TB-DR, deben seguirse las mismas bases bacteriológicas que para el tratamiento del resto

Tabla 1. Clasificación racional y uso secuencial que se debería hacer de los Fármacos anti-tuberculosos a la hora de diseñar un esquema de tratamiento para la TB, tanto sensible como resistente a fármacos^{2,6}.

<p>1. Fármacos de Primera Línea de administración Oral*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos Esenciales: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida. - Fármaco Acompañante: Etambutol. <p><i>*Utilizar todos los posibles.</i></p>
<p>2. Fluoroquinolonas**</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altas dosis de Levofloxaxina, o Moxifloxacin → Todos son Esenciales. <p><i>**Utilizar sólo uno de ellos, pues su diana genética es la misma. Considerarlo como fármaco activo en los casos con TB-MDR. Añadirlo, pero no considerarlo como fármaco activo en los casos TB-XDR.</i></p>
<p>3. Fármacos Inyectables de Segunda Línea***</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estreptomina, Kanamicina, Amikacina, Capreomicina → Todos son Esenciales. <p><i>*** Utilizar sólo uno de ellos, pues su diana genética es muy similar. Considerarlo como fármaco activo en los casos con TB-MDR. Añadirlo, pero no considerarlo como fármaco activo en los casos TB-XDR. Evitar estreptomina por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniacida (pero puede considerarse si se demuestra su sensibilidad en e antibiograma y no ha sido utilizada previamente en el enfermo).</i></p>
<p>4. Otros Fármacos de Segunda Línea menos eficaces****</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, PAS → Todos son Acompañantes. <p><i>****Utilizar todos los posibles si son necesarios. Etionamida y protionamida son intercambiables porque tienen el mismo mecanismo de acción y los mismos efectos secundarios. Lo mismo ocurre con cicloserina y terizidona.</i></p>
<p>5. Otros Fármacos con menor experiencia clínica*****</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos Esenciales: Linezolid, Bedaquilina, Delamanid. - Fármacos Acompañantes: Clofazimina, amoxicilina/clavulánico, Meropenem/Imipenem. <p><i>*****Utilizar todos los posibles si son necesarios.</i></p>

de las TB, o sea, asociar un mínimo de 3-4 fármacos para evitar la selección de resistencias, y la de dar un tratamiento prolongado que no solo asegure la curación, sino que, además, evite las posibles recaídas de la enfermedad². De estos 4 fármacos, al menos dos de ellos deberían ser fármacos “esenciales”, que son los que eliminan la mayor parte de la población bacilar y pueden curar al enfermo, uno con buena actividad bactericida y otra buena capacidad esterilizante. Para ayudar en la selección de los 3-4 fármacos que deben componer un tratamiento de la TB, se ha aceptado clasificarlos en 5 grupos diferentes (Tabla 1), empezando por el Grupo 1, que serían los que tienen la mayor actividad, y siguiendo con los grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia^{2,6}. Aunque la experiencia acumulada en los últimos años evidencia que alguno de los fármacos del grupo 5 (linezolid, bedaquilina y delamanid) son claramente más eficaces que algunos de los clasificados en grupos anteriores y, por lo

tanto, muy probablemente se deberán utilizar antes que ellos en un futuro próximo⁶.

En base a los razonamientos expuestos, el tratamiento ideal para los casos con TB-MDR que no tienen resistencia a FQ + FISL, sería la asociación durante 21 meses de moxifloxacin (o altas dosis de levofloxacin), protionamida, cicloserina y pirazinamida, con el refuerzo de la capreomicina (u otro inyectable como amikacina o estreptomina si es sensible y no se ha utilizado previamente) hasta conseguir la negativización de los cultivos o hasta un mínimo de seis meses² si las lesiones son muy extensas. Sin embargo, aunque es un régimen muy eficaz, su tasa de éxito no suele superar el 55-70% por la elevada tasa de abandonos que tiene⁷, en parte por la duración del mismo, y en parte por su mala tolerancia y toxicidad. Es por ello que, en la actualidad se están fomentando mucho los regímenes acortados de tratamiento de la TB-MDR, similar al que se ha mostrado exitoso

en Bangladesh (tasa de éxito terapéutico cercano al 90% y un esquema de sólo 9 meses)⁸. Ya el *Global Drug Initiative del Stop TB Partnership*⁹ apoya la posibilidad de utilizar un régimen total de 9 meses, con una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina (podría ser Ak o Cm en nuestro país), moxifloxacina a altas dosis, clofazimina, etionamida/protio-namida, pirazinamida, etambutol y altas dosis de isoniacida. La fase de continuación sería de 5 meses moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida.

Cuando los pacientes con TB-MDR tienen además resistencia añadida a las FQs, los FSL, a ambos, o incluso patrones más amplios de resistencia es necesario que sean tratados por personal muy experto en el tema y en Unidades que puedan garantizar una buena supervisión del tratamiento y abordaje adecuado de sus reacciones adversas.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization Document. 2014;WHO/HTM/TB/2014.08:1-149.
2. Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
3. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.14:1-89.
4. Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg HM, Kempker RR. Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1559-66.
5. Theron G PJ, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, Steingart KR, Dheda K. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(10):Art. No.: CD010705. DOI: 10.1002/14651858.CD010705.pub2.
6. Caminero JA SA. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887-93.
7. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8): e1001300:doi:10.1371/journal.pmed.1001300.
8. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1180-7.
9. Partnership GD-rTIGAWgotST. The evaluation of effectiveness and safety of a shorter standardized treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. Stop TB Partnership, Geneva. 2015.

Tuberculosis multi drogo-resistente. La experiencia desde la clínica de Serveis Clínic

Yoel González, Israel V. Molina, José Maldonado, Neus Altet, Juani Soteras, Nuria Forcada, Mariló Montes, Núria Suárez, Joan Pau Millet

Serveis Clínic S.A.U. Barcelona.

Correspondencia:

Yoel Gonzalez tapia

E-mail: clinica@serviciosclinicos.com

E-mail: tapia1019@gmail.com

Serveis Clínic (SSCC) es un centro socio-sanitario especializado en el diagnóstico y tratamiento integral de los pacientes con cualquier forma clínica de tuberculosis (TB). Se tratan, además de los casos pansensibles, todos los casos de resistencia a fármacos,

ya sean mono-resistentes, poli-resistentes, multi-drogoresistentes (MDR-TB) (resistentes a isoniacida y rifampicina) o incluso a pacientes con TB extremadamente resistentes o XDR-TB, es decir, MDR-TB con resistencia a las quinolonas e inyectables. Aunque

está ubicado en la ciudad de Barcelona, es un centro de referencia para el ingreso de todos los pacientes de Cataluña que lo requieran. Además de contar con un servicio de hospitalización de larga estancia, dispone de un equipo especializado en la administración del tratamiento directamente observado de forma ambulatoria llamado ETODA. Éste administra el tratamiento en las ciudades de Barcelona y Lleida y en la zona de Costa de Ponent y El Maresme.

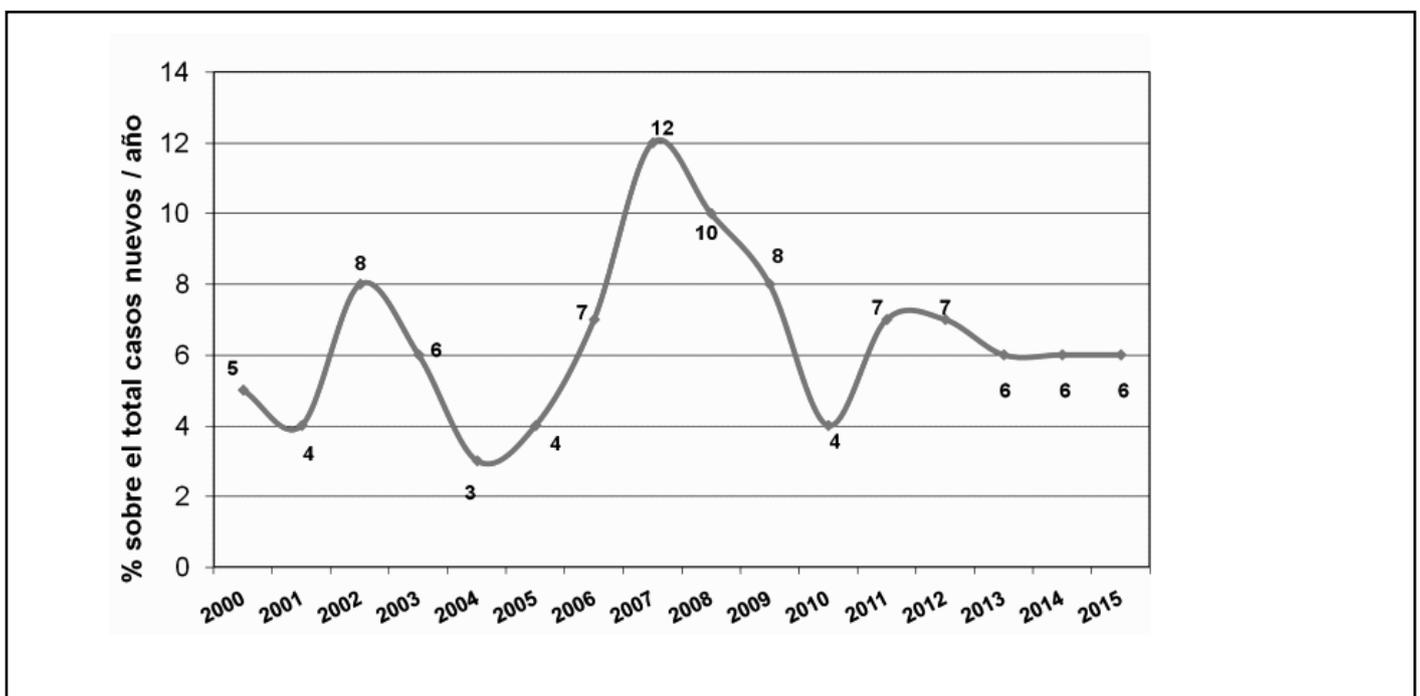
Desde su inicio hace más de 22 años, SSCC trata de forma eficiente todo tipo de casos de TB. Aunque pueden ser ingresados todos los pacientes que los clínicos de diferentes centros consideren oportunos, en la clínica suelen ingresar sobretodo pacientes especialmente vulnerables, con factores de riesgo de abandono del tratamiento, algunos inmigrantes o pacientes sin domicilio fijo. El centro cuenta con personal médico y de enfermería que dan cobertura sanitaria las 24 horas, los 365 días del año. SSCC cuenta además con tres trabajadoras sociales y un servicio de rehabilitación y gimnasio para todos los pacientes que lo requieran. Los profesionales del centro tienen experiencia en el manejo de casos no solamente complicados desde el punto de vista clínico sino también desde el punto de vista social.

SSCC colabora estrechamente el Programa de TB de Cataluña, con las diferentes Unidades de Vigilancia Epidemiológica de Cataluña y con el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de la ciudad de Barcelona (PPCTB). El centro es una

pieza clave también para el ingreso de los casos de Hospitalización Terapéutica Obligatoria vía judicial. Ésta se activa desde Epidemiología si algún paciente con TB Pulmonar rechaza el tratamiento, evitando comprometer la Salud Pública de toda la población. Existe una relación muy estrecha con los profesionales dedicados a la vigilancia epidemiológica, los clínicos de otros centros, los diferentes laboratorios de microbiología de toda Cataluña e incluso la Atención Primaria si es preciso. El laboratorio de microbiología del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona es el de referencia para el envío de las diferentes muestras biológicas y con el que se colabora estrechamente en distintas líneas de investigación.

En el periodo 2000-2015 (Septiembre) en tan sólo la clínica se han atendido un total de 1.219 pacientes. La mediana de edad fue de 41,8 años, 1067 (87,5%) fueron hombres y 152 (12,5%) fueron mujeres. Un total de 685 (56,2%) pacientes habían nacido en España y 534 casos (43,8%) eran inmigrantes. Se atendieron un total de 81 personas con MDR-TB o XDR-TB (X/MDR), con una prevalencia global del 6,4%. Entre los 81, un total de 7 casos (8,6%) eran XDR, todos ellos inmigrantes de países de baja renta y alta incidencia de TB. El 29% de los pacientes XDR nunca habían sido tratados previamente de TB. Entre los 81 casos X/MDR-TB, un total de 57 casos (70%) eran inmigrantes. Entre los 74 casos de MDR, la mediana de edad fue de 36,2 años (Rango 18-73 años) y predominaron los hombres 55 (74%). La Figura 1

Figura 1. Evolución del porcentaje anual de casos con MDR-TB respecto del total de casos ingresados en la clínica Serveis Clínics (2000-2015).



muestra, en el periodo 2000-2015, el porcentaje anual de casos con MDR-TB respecto del total de casos. Los casos procedían sobretodo de las Zonas de Europa del Este (19 casos, 38%), de Sudamérica (14 casos, 27%), Norte de África (7 casos, 13%), Asia (8 casos, 15%) y del resto de África (2 casos, 8%). Entre los MDR-TB, 10 casos (13,5%) de eran VIH, 16 (21,6%) eran usuarios de drogas, 46 (62%) eran fumadores, 23 (31%) tenían criterios de alcoholismo, 5 (7%) eran diabéticos y 2 (3%) habían estado en tratamiento inmunosupresor. El tipo TB predominante fue la TB Pulmonar con 69 (93,2%) casos, de los cuales 61 (88,4%) eran bacilíferos. El 40 (54,1%) fueron MDR-TB que nunca antes habían tenido TB (Resistencias primarias). Cabe destacar que el 80% de las MDR tenían resistencia a algún otro fármaco anti-TB. Del total de 74 casos de MDR a fecha de Septiembre de 2015, 9 seguían en tratamiento, el 76,9% (50 de los 65 restantes) habían sido curados, el 7,7% (5 casos) fueron Éxitos y el 15,4% (10 pacientes) fueron perdidos o trasladados.

Estos datos observados en nuestro contexto contrastan con los que la publicados por la OMS. La emergencia de la MDR-TB y XDR-TB supone una nueva amenaza para el control de la enfermedad a escala mundial. A nivel global, en el año 2013, más de 480.000 personas desarrollaron TB MDR y a pesar de que la tasa de mortalidad haya disminuido un 45% desde 1990, se estima que hubo unas 210.000 muertes. Se calcula que la proporción de nuevos casos de MDR fue del 3,5% a nivel mundial, proporción que ni ha cambiado los últimos años. Esta proporción se eleva hasta un alarmante 35% en regiones como el Este de Europa donde, junto a Asia Central son las que tienen mayores niveles de MDR. Las cifras de la OMS subrayan una importante y preocupante subnotificación de los casos de MDR. Se estima que en algunas zonas menos del 20% de los pacientes MDR está recibiendo tratamiento. Respecto al cumplimiento del tratamiento de los casos, a nivel global, según la OMS, el tratamiento de los casos de MDR se completa en el 36-79% de los casos. Estos datos se consideran preocupantes pues son porcentajes de curación que en algunos territorios se asimilan a los que existían en la era pre-antibiótica.

El tratamiento de los casos con MDR-TB requiere utilizar pautas más largas, fármacos muchas veces menos eficaces, más costosos y más asociados a efectos adversos. Todo ello pone en riesgo la adherencia del paciente al tratamiento y por tanto el buen cumplimiento hasta la curación, incrementando de no ser así, la aparición de recaídas en TB y la creación de nuevas

resistencias. La posibilidad de realizar a los pacientes ingresados un seguimiento clínico cercano a partir de las visitas médicas diarias, los exámenes de laboratorio, las radiografías de control periódicas así como recogida y el cultivo de muestras biológicas, facilita una prescripción más dirigida del tratamiento y un mejor control tanto de los efectos secundarios de los fármacos así como de los diferentes factores de riesgo o comorbilidades que presentan los pacientes. Todo ello es fundamental para garantizar la adherencia durante todo el tratamiento y llegar a curar a los enfermos. Todo esto se realiza priorizando el trabajo en equipo multidisciplinar a partir de las reuniones y sesiones periódicas donde se comentan los diferentes casos ingresados no sólo en la clínica sino también en el ETODA.

Se estima que actualmente más del 50% de los casos de MDR TB se concentran en pacientes nunca antes tratados de TB lo que confirma la existencia de contagio y por tanto una preocupante circulación de cepas MDR en la población. Por ello, y aunque hoy en día la MDR-TB no supone en nuestro contexto un problema relevante de Salud Pública, no debemos bajar la guardia. Es necesario seguir realizando una vigilancia estrecha y un diagnóstico y tratamiento precoz centrado en el paciente y sus contactos. Mientras no exista una evidencia científica firme sobre el cómo prevenir, diagnosticar y tratar los casos de MDR TB, la toma de decisiones en cada caso y circunstancia, deberá basarse en la experiencia clínica y en las recomendaciones que aportan los documentos de consenso trabajados y publicados por los expertos.

Bibliografía

- Drug Resistant TB: Surveillance and Response. Supplement Global TB Report 2014. WHO, 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al. TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44:23-63.
- Falzon D, Mirzayev F, Wares F, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J.* 2015;45:150-60.
- Daley CL, Caminero JA. Management of multidrug resistant tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:44-59.
- Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40:1430-42.
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.* 2012;39:807-19.

Experiencia de resiliencia

Enrique Delgado

Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Enrique Delgado

E-mail: enrique30delgado@yahoo.com

Han pasado 6 años desde el día en que mi vida dio un giro de 360 grados. Luego de un diagnóstico inesperado, tratamientos fallidos, miles de cc en medicamentos que mi cuerpo ha procesado, una lobectomía y situaciones que volcaron mi estabilidad emocional, sigo en la lucha para ganar la guerra contra una de las enfermedades más siniestras que existen...

El inicio

Panamá septiembre de 2009, sería el principio de la etapa más crucial y dolorosa de mi vida. Una noticia que transformó todo lo que conocía como una vida común y corriente, se convierte en una carrera por **sobrevivir** a una **enfermedad silenciosa pero tremendamente dolorosa y mortal**.

Fiebre, tos y un dolor intercostal fueron los motivos para realizar una visita al médico, en donde luego de realizar los exámenes correspondientes, el terrible diagnóstico indica una **tuberculosis**.

Al explicarme el tratamiento y lo avanzado que estaba la enfermedad, igualmente al comprobar que mi pulmón tenía un agujero del tamaño de una moneda de 2 euros, mi estado de *shock* fue tal que me llevo varias horas poder enfocar para poder entender lo que me esperaba en un futuro inmediato.

Los tratamientos

En Septiembre de 2009 me hospitalizan en **aislamiento** para dar comienzo a un tratamiento bajo un esquema con medicamentos de primera línea.

Se intenta con los recursos disponibles al momento, un 2do esquema en el que se modifican algunos medicamentos y se gestiona un nuevo aislamiento por 21 días. Al final del período establecido, se observa una mejoría notable. Era el mes de enero de 2011 cuando un fuerte dolor intercostal me lleva a una sala de urgencias nuevamente. El **surreal diagnóstico** indica que retornaron los infiltrados en el pulmón y que nuevamente están activos los bacilos. La decisión fue tomada, luego de una profunda serie de evaluaciones basadas en la incertidumbre y el pánico

de no poder controlar esta creciente realidad que crecía dentro de mi pulmón y se resistía a desaparecer. El lóbulo superior de mi pulmón derecho sería extraído...

He soportado dolores físicos intensos por algunas lesiones, sin embargo uno de los más espeluznantes y horribles es el sentir un tubo dentro de tu pulmón para drenar luego de una lobectomía. Sin embargo el **dolor de estar separado de mi familia** por aislamientos y por decisiones para salvaguardar su seguridad, es aún peor e inimaginable.

Los obstáculos

Sin muchas herramientas para gestionar cultivos efectivos y rápidos tanto de primera como de segunda línea, la **falta de medicinas** para los tratamientos y el escaso presupuesto para el programa de TB Nacional se convierten principales obstáculos en la carrera que permita continuar con vida.

Entendiendo que la operación no confirmaba la cura, nos dirigimos a Perú en donde nos brindaron el apoyo para iniciar un **tercer esquema MDR** al igual que realizar todas las pruebas necesarias para confirmar cualquier otra sospecha. Corría para entonces el mes de Mayo de 2011. Luego de 4 meses de estadía en Perú junto a mi madre, (los cuales fueron financiados por fondos particulares y aportes de amigos, familia y la empresa donde laboraba), retorno a Panamá con un esquema MDR definido.

Con el valioso aporte del Ministerio de Salud de Perú el cual fue una **donación de medicinas** claves para el esquema a seguir, retorno a Panamá para continuar mi guerra, esta vez serían 2 años a cumplir para tratar de eliminar de una vez por todas al descubrimiento de Koch que se resistía a abandonar mi cuerpo.

Impacto en la vida familiar, **impacto psicológico**, social, laboral, económico y un sinfín de situaciones de extrema angustia por afrontar, son los elementos en que no solo convierte a la TB en una tragedia sino también en una **realidades más tristes** que debe soportar el entorno de un enfermo.

Luego de un año de haber finalizado con éxito el tercer tratamiento, demostrando mejoría física y clínica, decido por motivos personales realizarme una tomografía (CAT). El resultado

del examen mas unas pruebas de Genxpert, hacen realidad la más horrible de las pesadillas en mi vida, sentía en ese momento que el tiempo se paraba y que la vida me jugaba **la peor y más cruel** de las pasadas.

La carrera final

Sacando **fuerzas emocionalmente** decido con mi esposa, el irme a Barcelona a buscar apoyo para ganar lo que sería la 4ta batalla. Una nueva separación familiar y una decisión trascendental para el resto de nuestras vidas, nos marca para continuar la carrera.

Barcelona Julio de 2014, exámenes revelan una **TB XDR** y permanezco en aislamiento respiratorio 4 meses. Resido actualmente en un Centro Especializado en Barcelona el cual actualmente es mi hogar, he conocido a gente increíble que me apoya en el duro camino de soportar esta experiencia con una

extrema dosis de fuertes drogas, que prácticamente te inutilizan físicamente.

La resiliencia y el conocer a otros pacientes con realidades aún más crueles que la mía, me generan un sentimiento de protección y afecto en donde estas personas se convierten en tu familia. A pesar de mi condición debo hacer el intento de levantar la voz por los que no pueden y comunicar que, sin el apoyo de muchos tanto en el ámbito médico, gubernamental, social, como económico, cada años existirán mas familias librando estas mortales batallas, pero sin armas con que defenderse ni estrategia para vencer al enemigo.

Octubre 2015, trato de tener una **vida normal** con el tratamiento actual, sin embargo libro una lucha adicional con los efectos secundarios algunos irreversibles.

Con un gran esfuerzo mi familia se mudó a Barcelona y esperamos con paciencia los 10 meses que faltan para culminar la **carrera de mi vida**, con el apoyo de todos los que me rodean.

Estudio de combinaciones de fármacos antituberculosos con métodos *in vitro* y *ex-vivo*

Griselda Tudó Vilanova

Servei de Microbiologia. Hospital Clínic de Barcelona-ISGlobal.

Correspondencia:

Griselda Tudó

E-mail: griselda.tudo@ub.edu

El tratamiento de la tuberculosis consiste en la administración de diferentes fármacos que actúan sobre diferentes dianas y estatus metabólicos existentes en una lesión tuberculosa. La terapia combinada, además, evita la aparición y selección de resistencias que pueden inutilizar para siempre estos antibióticos.

El estudio de la susceptibilidad *in vitro* de los aislados clínicos de *M. tuberculosis* se realiza de acuerdo al antibiograma convencional, que analiza individualmente los fármacos sin tener en cuenta el efecto de la combinación, que es la manera como se administran y actúan *in vivo* en los pacientes.

La actividad resultante de las interacciones entre distintos fármacos puede ser definida como sinergismo, antagonismo e indiferencia. Sinergismo significa que el efecto de la combinación es más activo que cada fármaco individualmente. Contrariamente, antagonismo es el efecto negativo, los fármacos, o al menos uno de ellos, por separado son más efectivos que la combinación. Si no existe ningún tipo de interacción entre los fármacos siendo la combinación igual de efectiva que los fármacos individuales se habla de indiferencia.

Se han descrito distintos métodos para el estudio de las combinaciones de fármacos *in vitro*. Las técnicas más relevantes son el tablero de ajedrez y las curvas de letalidad. El primero permite estudiar un gran número de concentraciones simultáneamente. Los resultados son interpretados según el valor del índice de la *Concentración Inhibitoria Fraccionada* (FIC) obtenido de dividir las *Concentraciones Mínimas Inhibitorias* (CMI) en combinación para cada fármaco y las CMIs individuales de estos. Sinergismo es interpretado como una disminución de la CMI de dos diluciones del fármaco en combinación respecto a la CMI individual más activo (Lorian, 2005). El estudio de las curvas de letalidad a diferencia de la metodología del tablero de ajedrez es una técnica dinámica que permite detectar la actividad bactericida junto a la inhibitoria. La técnica se basa en el recuento de bacterias viables durante un tiempo determinado con diferentes combinaciones y concentraciones de los fármacos a estudiar con un inóculo establecido previamente (Lorian, 2005). Para el estudio de *M. tuberculosis* se ha evaluado la actividad de más de dos fármacos simultáneamente. Así, se ha hecho necesario adaptar la metodología a las características de este microorganismo. Existen ya algunos trabajos publicados que aportan información referente a la actividad conjunta de las combinaciones de antibióticos frente a *M. tuberculosis* utilizando ambas técnicas (Rey-Jurado *et al.*, 2012, Rey-Jurado *et al.*, 2013, López-Gavin *et al.*, 2015).

Para el estudio de combinaciones *ex vivo* se ha propuesto el uso de cultivos celulares que pueden ser de origen murino como la J774 o humano como la THP-1. El uso de macrófagos infectados con cepas de *M. tuberculosis* y tratados con combinaciones de fármacos aporta información no solo de las interacciones entre fármacos sino también del grado de penetración que

estos tienen en la lesión tuberculosa (Rey-Jurado *et al.*, 2013). Se trata de un modelo con ciertas limitaciones pero que permite la aproximación a "un modelo humanizado" muy útil para estudios posteriores ya sea en modelos animales, como en ensayos clínicos en humanos. En un momento en que existen en distintas fases de investigación al menos 30 fármacos, con potencialidad tanto en el tratamiento de tuberculosis causada por cepas sensibles, como en la tuberculosis resistente y multiresistente, este aspecto adquiere especial relevancia. Ello es debido a que las posibles combinaciones a estudiar sobrepasan las posibilidades de ensayos clínicos con resultados a corto y medio plazo. Opciones alternativas como las mencionadas *in vitro* y *ex vivo*, cobran valor para conclusiones preliminares.

Bibliografía

- Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. Antimicrobial combinations. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (Eds). 2005.
- Rey-Jurado E, Tudó G, Martínez JA, González-Martín J. Synergistic effect of two combinations of antituberculous drugs against *M. tuberculosis*. *Tuberculosis (Edind)*. 2012;92(3):260-3. doi: 10.1016/j.tube.2012.01.005.
- Rey-Jurado E, Tudó G, Puig de la Bellacasa J, Espasa M, González-Martín J. In vitro effect of three-drug combinations of antituberculous agents against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(3):278-280. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.11.011.
- López-Gavin A, Tudó G, Vergara A, Hurtado JC, González-Martín J. In vitro activity against *Mycobacterium tuberculosis* of Levofloxacin, moxifloxacin and UB-8902 in combination with clofazimine and pretomanid. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Sep 7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.004.
- Rey-Jurado E, Tudó G, Soy D, González-Martín J. Activity and interactions of levofloxacin, linezolid, ethambutol and amikacin in three-drug combinations against *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a human macrophage model. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Dec;42(6):524-30. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.07.014.